

University of Groningen

Magnetic resonance imaging and cerebrovascular hemodynamics in (pre)-eclampsia

Zeeman, Gerda Geertruida

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Zeeman, G. G. (2005). *Magnetic resonance imaging and cerebrovascular hemodynamics in (pre)-eclampsia*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 Preeclampsie blijft een van de meest onopgeloste problemen in de obstetrie ondanks belangrijke progressie betreffende het ontrafelen van de pathofysiologie in de laatste jaren. Wereldwijd overlijden naar schatting 50-65.000 preeclamptische vrouwen per jaar; meestal aan de gevolgen van cerebrale complicaties zoals intracraniele bloedingen. Zwangerschap induceert substantiële fysiologische hemodynamische veranderingen met tot op heden onduidelijke impact op de cerebrale hemodynamiek. De huidige opvatting en behandeling van hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap zijn gebaseerd op het paradigma dat preeclampsie kan evolueren van mild tot ernstig en, uiteindelijk, preeclampsie. Hiermee wordt aangenomen dat de kans op een eclamptisch insult afhankelijk is van de ernst van de symptomen. Het is echter de vraag of dit een juiste interpretatie is; het optreden van een eclamptisch insult is immers niet altijd goed voorspelbaar aan de hand van traditionele klinische factoren zoals de hoogte van de bloeddruk. Er is nagenoeg niets bekend betreffende de mogelijke aanpassingen van de cerebrale autoregulatie ten tijde van de gezonde dan wel de hypertensieve zwangerschap. Sinds de afgelopen decennia bestaan er twee hypothesen betreffende de ontwikkeling van het tonisch-clonische insult bij preeclampsie. De eerste theorie benadrukt het fenomeen van vasospasme en ischemie, als het ware cerebrale “overregulatie”. De tweede theorie focust op het falen van de cerebrale mechanismen van autoregulatie welke vervolgens resulteren in geforceerde cerebrale vasodilatatie, hyperperfusie en het ontstaan van reversibel vasogeen oedeem ten gevolge van extravasatie. Dit laatste mechanisme ligt ook ten grondslag aan het fenomeen van hypertensieve encephalopathie en wordt tegenwoordig ook wel aangeduid met “reversible posterior leukoencephalopathy syndrome “ (RPLS). Beide mechanismen kunnen resulteren in het ontstaan van cerebraal oedeem, echter met geheel verschillende kenmerken. Dit proefschrift probeert door middel van het gebruik van moderne MRI technieken meer inzicht te verschaffen in de cerebrale hemodynamiek van de normale evenals de hypertensieve zwangerschap.

De cerebrale circulatie is in vele opzichten uniek. Een van de belangrijkste geachte fenomenen is het ontbreken van precapillaire sfincters; de regulatie van de vaatweerstand wordt derhalve hoofdzakelijk gereguleerd door de arteriele en

arteriolaire segmenten. Het meest bekende verschil tussen de systemische en cerebrale circulatie is de aanwezigheid van de bloed-hersenbarriere. De aanwezigheid van zogenaamde “tight junctions” is specifiek voor het cerebrovasculaire endotheel. De aanwezigheid van hormonale effecten op de endotheel-afhankelijke cerebrale vasodilatatie is inmiddels aangetoond. Dit betekent wellicht dat zwangerschap gepaard gaat met veranderingen in de cerebrale circulatie die het cerebrum meer of minder gevoelig maken voor geforceerde vasodilatatie en hyperperfusie in geval van acute hypertensie.

Hoofdstuk 1 gaat eerst in op de basisprincipes van de MRI technologie. Deze techniek is gebaseerd op het fenomeen van kernspinresonantie; het intrinsieke magnetisme van elke individuele nucleus. Dit intrinsieke magnetisme kan gemanipuleerd worden door een extern magneetveld gekenmerkt door uiterst precieze kenmerken betreffende de functies van richting en tijd. De mate van contrast hangt af van het weefseltype en van de werkingsduur van het externe magneetveld op het intrinsieke magnetisme van de nucleus. Men kan zogenaamde T1-gewogen beelden verkrijgen waarin liquor (hersenvocht) en waterrijke structuren donker overkomen. Daarentegen zijn deze op T2-gewogen beelden juist wit. De diffusie-gewogen MRI techniek geeft de willekeurige diffusiebewegingen van watermoleculen weer. Deze is afhankelijk van de fysiologische en anatomische omstandigheid van het molecuul. De diffusiebeweging kan met behulp van deze techniek gekwantificeerd worden; de zogenaamde apparent diffusion coefficient (ADC). De detectie van het hyperacute ischemische cerebrovasculaire accident (CVA) vormt op dit moment de belangrijkste klinische applicatie van deze diffusietechniek in de geneeskunde. Deze techniek differentieert reversibel vasogeen oedeem (toegenomen diffusie) van irreversibel cytotoxisch oedeem (afgenomen diffusie).

De autoregulatie van het cerebrale vasculaire netwerk is extreem complex en wordt beïnvloed door vele factoren betreffende de fysische eigenschappen van pulsatiele flow van een complexe vloeistof. Daarbij komt dat het brein een moeilijk toegankelijk orgaan is. Derhalve is er weinig kennis omtrent de fysiologische veranderingen welke door de zwangerschap worden uitgelokt. Transcraniële Doppler echoscopie is de meest gebruikte non-invasieve methode om de cerebrale circulatie te bestuderen. Deze techniek geeft informatie omtrent de veranderingen in de bloedstroomsnelheid, welke, samen met kennis van de systemische bloeddruk, een

inschatting geeft over de cerebrale perfusie en de cerebrovasculaire weerstand in de meer distaal gelegen arteriolen. Echter, de interpretatie van Doppler indices, zoals de pulsatility index, ten behoeve van uitspraken omtrent de cerebrovasculaire weerstand, is afhankelijk van een aantal a-priori aannames. Bijvoorbeeld omtrent de vasculaire compliance welke gerelateerd is aan de elasticiteit van de vaatwand, evenals de rheologische eigenschappen van het bloed. Ook kan er met de Doppler techniek geen uitspraak worden gedaan over de **absolute** bloeddoorstroming van de cerebrale vaten daar de actuele diameter niet gemeten kan worden. Verscheidene Doppler studies in gezonde zwangere vrouwen vertonen een afname van de gemiddelde bloedstroomsnelheid naarmate de zwangerschap vordert. Veronderstelt wordt dat dit secundair is aan verminderde vasculaire weerstand, hetgeen zou impliceren dat er sprake is van distale arteriolaire vasodilatatie. Bij preeclampsie wordt juist een toename van de bloedstroomsnelheid gezien, hetgeen het vasospasme model voor de etiopathogenese van eclampsie steeds in stand heeft gehouden. Het is echter de vraag of deze extrapolatie juist is.

Velocity-encoded phase-contrast MRI is een recent ontwikkelde methode die wel gebruikt wordt om de **absolute** bloeddoorstroming te meten. Deze methode is gebruikt voor het meten van de bloeddoorstroming in de intracraniele, renale en cardiopulmonale circulaties en laat een goede correlatie zien met traditionele invasieve methoden zoals verkregen tijdens bijvoorbeeld hartkatheterisatie. Het feit dat waterstofkernen in het bloed, zodra zij een magnetisch veld passeren een faseverandering ondergaan proportioneel aan hun bloedstroomsnelheid, ligt ten grondslag aan het principe van deze techniek. De **absolute** bloeddoorstroming wordt dan berekend door vermenigvuldiging van de bloedstroomsnelheid met de oppervlakte van het bloedvat. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) en spectroscopie zijn op kleine schaal wel gebruikt om de veranderingen in regionale cerebrale doorbloeding cq. metabolisme te karakteriseren in de gezonde zwangerschap alsmede in preeclampsie. De bevindingen lopen nogal uiteen hetgeen de moeilijkheid van het interpreteren van de cerebrovasculaire mechanismen in (pre)-eclampsie illustreert.

Waarom specifiek het cerebrum bij sommige vrouwen met preeclampsie wel is betrokken en bij anderen niet is onduidelijk en is een van de belangrijkste vragen in preeclampsie research in de komende jaren. Hoofdstuk 3 t/m 6 presenteren enig voorlopig onderzoek op dit gebied en proberen een aantal grote vragen te

beantwoorden. Ondanks dat het aantal patiënten welke in deze studies worden geëvalueerd gelimiteerd lijkt te zijn, zijn het in de context van het geringe voorkomen van eclampsie toch studies van formaat en zijn de resultaten van de studies van klinische betekenis.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van het beeldvormend onderzoek van het cerebrum bij preeclampsie en probeert dit te relateren aan de pathogenese van de cerebrovasculaire verstoringen. Hiertoe werd Pubmed doorzocht met het gebruik van de sleutelwoorden "preeclampsie", "eclampsie", "Computed tomography (CT)", en "Magnetic resonance imaging (MRI)", in de periode 1980 - 2004. De referenties van alle artikelen werden nadien eveneens doorzocht. CT en MRI studies demonstreren transiente laesies in de (sub)-corticale gebieden met name van de parietale-occipitale hersenkwabben, de basale ganglia en/of hersenstam, overeenkomende met oedeem. Onder welke omstandigheden dit optreedt onbekend maar lijkt niet noodzakelijkerwijs afhankelijk te zijn van de absolute hoogte van de bloeddruk; de mate en het tempo van de bloeddrukstijging alsmede de aanwezigheid van endotheeldysfunctie lijken wel bevorderlijk. Eclampsie lijkt het eindstadium te zijn van minstens 2 pathofysiologisch verschillende mechanismen: primaire vasospasme versus cerebrale hyperperfusie met als gevolg geforceerde vasodilatatie. Wanneer beeldvorming gewenst is kan het gebruik van de MR diffusie-gewogen techniek het cerebrale oedeem verder karakteriseren. Op basis van de cerebrale afwijkingen bij beeldvormend onderzoek is de aandacht gericht op Reversible Posterior Leucoencephalopathy syndrome (RPLS) als een model voor de cerebrale afwijkingen in eclampsie. De 2 condities vertonen vele overeenkomsten, zowel in pathologisch, radiologisch, alsmede klinisch opzicht.

Hoofdstuk 3 beschrijft een prospectieve longitudinale studie van de cerebrale doorbloeding tijdens de zwangerschap alsmede 6 weken postpartum in gezonde vrouwen. De studie levert fysiologische normatieve data betreffende de cerebrale doorbloeding in 2 grote regionale arterieën in de beide hemisferen. Tien gezonde zwangere vrijwilligers ondergingen velocity-encoded phase-contrast MRI op 3 tijdstippen tijdens de graviditeit: 14-16, 28-32, 36-38 weken amenorroeduur alsmede 6-8 weken postpartum. Statistische analyse bestond uit opeenvolgende gepaarde Student t-testen, waarbij $P < 0.05$ was gedefinieerd als statistisch significant. De niet-zwangere waarden zijn gebruikt ter vergelijking. Bij 14-16 weken amenorroeduur nam de cerebrale doorbloeding in de arteria cerebri media af maar was niet significant veranderd in de arteria cerebri posterior. De doorbloeding bleef daarna constant tot 36-38 weken amenorroeduur waarna er een volgende significante daling plaatsvond. Cumulatief betekent dit een 20 % daling in cerebrale doorbloeding in de a terme periode vergeleken met de niet-zwangere conditie. Dit werd specifiek veroorzaakt door een vermindering van de bloedstroomsnelheid en niet door een verandering van de diameter van de grote cerebrale vaten. De doorbloeding van de arteria cerebri posterior liet alleen een significante daling zien in de a terme periode en dus niet zo vroeg in de zwangerschap vergeleken met de arteria cerebi media. Deze bevindingen ten aanzien van de bloedstroomsnelheid komen overeen met de meeste transcraniele Doppler studies in de gezonde graviditeit. Een verklaring voor de afname van de cerebrale doorbloeding in de grote cerebrale arterieën in de graviditeit is niet gemakkelijk te geven. Het lijkt voor de hand te liggen dat tijdens de zwangerschap een gegeneraliseerde vasodilatatie van de distale arteriolen in de cerebrale circulatie ontstaat ter handhaving van een hemodynamisch stabiele situatie. Het is interessant te speculeren dat locale veranderingen in de cerebrale autoregulatie het gevolg kunnen zijn van veranderde vasculaire respons op cq. Biologische beschikbaarheid van, vasoactieve mediators zoals prostacycline, nitric oxide en angiotensine-II zowel als een variatie van andere mediators, zoals progesteron, secundair aan de zwangerschap. Tevens zou de zwangerschap kunnen resulteren in een toename van de cerebrale zuurstof extractie capaciteit.

Hoofdstuk 4 vergelijkt de cerebrale doorbloeding van zowel preeclamptische als normotensieve vrouwen met behulp van velocity-encoded phase-contrast MRI in het 3^e trimester van de zwangerschap alsmede in de niet-zwangere periode. Twaalf patiënten met preeclampsie in het 3^e trimester alsmede negen normotensieve zwangere vrouwen ondergingen metingen van de cerebrale doorbloeding in de arteriae cerebri mediae en posteriores. Vrouwen met preeclampsie hadden een significant toegenomen cerebrale doorbloeding vergeleken met de normotensieve controles in het laatste trimester van de zwangerschap. Deze toename in was niet gerelateerd aan vasodilatatie van de grote cerebrale vaten want de diameter van deze 4 grote vaten bleef onveranderd. Het is speculatief of deze toename het gevolg is van veranderingen van de downstream resistance, toename van de cardiac output, danwel een toename van de mean arterial pressure, en/of factoren betreffende de locale autoregulatie van het centraal zenuwstelsel.

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van diffusie-gewogen MRI bij vrouwen met eclampsie. Deze specifieke techniek faciliteert de differentiatie tussen vasogeen en cytotoxische vormen van cerebraal oedeem. Dit is een belangrijk punt want vasogeen oedeem is reversibel, terwijl cytotoxisch oedeem daarentegen het aanwezig zijn van infarctering suggereert. De studie includeerde 27 opeenvolgende nullipare vrouwen met eclampsie, gedefinieerd als zwangerschapshypertensie samen met een of meerdere grand mal insulten. Alle vrouwen ondergingen T1-gewogen, Fluid-Attenuated Inverse Recovery (FLAIR), alsmede diffusie-gewogen MRI scans binnen de eerste 36 uur na een insult. Bij aanwijzingen voor cytotoxisch oedeem werd na 6 weken de MRI herhaald. Cerebrale infarctering werd gediagnosticeerd wanneer bij follow-up MRI persisterende laesies van de witte stof werden gevonden alsmede aanwijzingen voor cerebrale gliose. Op twee na werd bij alle vrouwen (93 %) reversibel vasogeen oedeem gevonden. Deze laesies werden met name, maar niet exclusief, in de subcorticale witte en aangrenzende grijze stof in de parieto-occipitale gebieden gevonden. Zes vrouwen vertoonden gebieden met cytotoxisch oedeem overeenkomstig cerebrale ischemie. Vijf van deze zes vrouwen had persisterende gebieden van infarctering bij de follow-up studies, hoewel asymptomatisch. Concluderend, het MRI spectrum van cerebrale laesies in eclampsie varieert van initieel reversibel vasogeen oedeem dat kan voortschrijden tot cytotoxisch oedeem en infarctering in bijna 25 % van de vrouwen.

Deze bevindingen bevestigen dat eclampsie, net als andere vormen van hypertensieve encephalopathie, kan optreden terwijl de bloeddruk zich binnen de gebruikelijke marge van intacte cerebrale autoregulatie bevindt en behoud van normale cerebrale bloeddoorstroming gegarandeerd zou moeten zijn. Specifiek, 2/3 van de beschreven vrouwen had een maximale mean arterial pressure van < 120 mmHg.

Hoofdstuk 6 evalueert het effect van magnesium sulfaat op de maternale doorbloeding. Twaalf vrouwen met preeclampsie ondergingen velocity-encoded fase-contrast MRI alvorens en direct na infusie van een 6 gram magnesium sulfaat oplaaddosis. De bloeddoorstroming werd bepaald in de bilaterale proximale arteriae cerebri mediae en posteriores. De studie werd 6 weken postpartum herhaald ter bepaling van de cerebrale doorbloeding in de niet-zwangere conditie. Er werd geen significant verschil gevonden in de diameter noch de cerebrale doorbloeding van de onderzochte cerebrale arteriën voor of na de magnesium sulfaat therapie. In de niet-zwangere situatie werd eveneens geen verschil gevonden in de vaatdiameter en de cerebrale doorbloeding. Concluderend, de afwezigheid van een significant verschil in cerebrale bloeddoorstroming van de arteriae cerebri mediae en posteriores voor en na infusie van een 6 gram MgSO_4 oplaaddosis in vrouwen met preeclampsie zet vraagtekens bij de algemeen voorgestelde rol van MgSO_4 als een vasodilator van deze arteriën en/of suggereert de afwezigheid van vasoconstrictie van de grote cerebrale vaten in preeclampsie.

Hoofdstuk 7 De pathofysiologie van Reversible Posterior Leukoencephalopathy syndrome (RPLS) een onderwerp is van uitgebreide discussie. Vele onderzoekers zijn van mening dat dit syndroom het resultaat is van het falen van de cerebrale autoregulatie. Hierbij ontstaan er in het hersenparenchym gebieden van zowel geforceerde vasodilatatie en extreme vasoconstrictie, waardoor een toename van de vasculaire permeabiliteit met als gevolg extravasatie van vocht. Zoals beschreven in hoofdstuk 3 worden bij vrouwen met eclampsie opvallende gelijkenissen gevonden met niet-zwangere patiënten met RPLS. Deze bevindingen komen overigens ook overeen met de klassieke histopathologische studies van hersenlaesies in eclampsie, beschreven als (sub-corticaal oedeem, splinterbloedinkjes en infarcering. Tenslotte komen de neuropathologische bevindingen overeen met welke beschreven voor eclampsie. Vergeleken met normotensieve zwangere vrouwen, is bij vrouwen met preeclampsie de cerebrale doorbloeding toegenomen. Deze toename suggereert het hyperperfusie model voor de ontwikkeling van cerebraal oedeem en eclampsie in plaats van een model waarin vasospasme centraal staat. Oorzaken zijn tot nu toe alleen speculatief en omvatten factoren zoals downstream vasodilatatie, een toename van de cardiac output, toegenomen mean arterial pressure, lokale factoren

in het centraal zenuwstelsel, danwel andere factoren betreffende de autoregulatie. Bijvoorbeeld, shear stress en veranderingen in ritmische of pulsatiele flow kunnen het vrijkomen van endotheliale vasoactieve factoren moduleren. Prostacycline, nitric oxide of andere modulerende stoffen zoals endothelium-derived relaxing factor of hyperpolarizing factor (EDRF/ EDHF) kunnen allen een rol spelen in het moduleren van de arteriële compliance.

Concluderend, de cerebrovasculaire conditie in preeclampsie lijkt een continuüm te zijn welke initieel wordt gekarakteriseerd door een toename van de cerebrale doorbloeding. We stellen voor dat, in geval van een dysfunctie van het cerebrale endotheel, zodra een kritiek punt is bereikt, een reversibele fase van vasogeen oedeem en convulsies kan optreden. Vervolgens, in bijna 25 % van de vrouwen, kan cytotoxisch oedeem ontwikkelen hetgeen kan resulteren in irreversibele gebieden van infarctering en uiteindelijk weefsel verlies. Ondanks dat in het verleden deze infarctering toegeweten is aan vasospasme ten gevolge van cerebrovasculaire overregulatie wordt in dit proefschrift voorgesteld dat juist de ernst van het vasogeen oedeem, in plaats van een afname van de cerebrale perfusie de focale ischemie initieert. Dit wordt geïllustreerd doordat in de studie patiënten alle gebieden met cytotoxisch oedeem waren ingebed in een groter gebied van vasogeen oedeem. In deze studie werd een transitie van reversibel vasogeen oedeem naar irreversibele cerebrale ischemie en infarctering in bijna een kwart van de patiënten gezien. Hopelijk kan toekomstige vooruitgang in de mogelijkheden van de neurologische beeldvormende technieken, specifiek MRI, ons begrip van de etiopathogenese van de neurologische verschijnselen bij preeclampsie bevorderen.